

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-319177

(43)Date of publication of application : 21.11.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/198  
A61P 25/20  
A61P 43/00  
A61K 31/4172  
A61K 31/4188

(21)Application number : 11-133566

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 14.05.1999

(72)Inventor : KITAJIMA HIDEAKI  
TSUNODA KENJI  
TAGUCHI KYOKO  
OBATA KIYOTAKA  
NAKAJIMA TOSHIAKI

## (54) STRESS ALLEVIATING AGENT

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a stress alleviating agent capable of alleviating stress, and useful for treating or preventing various psychological diseases attributable to stress by formulating biotin and a specific amino acid.

**SOLUTION:** This stress alleviating agent contains (A) biotin and (B) an amino acid of one or more kinds selected from histidine, arginine, methionine and glutamic acid. The effective dose of the component A for a healthy adult is 10-10,000, preferably 50-1,500  $\mu$ g/day. The compounding amount of the component B is 1-200 pts.wt. based on 1 pt.wt. of biotin, and for each amino acid, the compounding amount of histidine, arginine, methionine or glutamic acid is preferably 10-80 pts.wt., 5-70 pts.wt., 5-150 pts.wt. or 5-70 pts.wt., respectively, based on 1 pt.wt. of biotin. The agent is preferably formulated into an oral liquid of pH 2-6.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-319177

(P2000-319177A)

(43) 公開日 平成12年11月21日 (2000. 11. 21)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード (参考)	
A 6 1 K 31/198		A 6 1 K 31/195	6 0 3	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/20		31/00	6 2 6 H	4 C 2 0 6
43/00			6 4 3	
A 6 1 K 31/4172		31/415	6 1 0	
31/4188			6 1 4	
審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 8 頁)				

(21) 出願番号	特願平11-133566	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成11年5月14日 (1999. 5. 14)	(72) 発明者	北島 秀明 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	角田 健司 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ストレス改善剤

(57) 【要約】

【課題】 ストレスを緩和し、ストレスに基因する精神性疾患の治療および予防に有効なストレス改善剤を提供すること。

【解決手段】 ビオチン並びにヒスチジン、アルギニン、メチオニンおよびグルタミン酸からなる群から選ばれる1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有することを特徴とするストレス改善剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビオチン並びにヒスチジン、アルギニン、メチオニンおよびグルタミン酸からなる群から選ばれる1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有することを特徴とするストレス改善剤。

【請求項2】 ヒスチジン、アルギニン、メチオニンおよびグルタミン酸からなる群から選ばれる1種または2種以上のアミノ酸の配合量がビオチン1重量部に対して1~200重量部である請求項1に記載のストレス改善剤。

【請求項3】 pHが2~6の範囲にある内服液剤である請求項1または2に記載のストレス改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ストレス改善剤に関する。さらに詳しくは、ビオチンおよび特定のアミノ酸を含有し、ストレスを緩和し、ストレスに基因する種々の精神性疾患に対して優れた治療および予防効果を発揮するストレス改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現代人は職場、学校、家庭等あらゆる生活環境において様々なストレスにさらされ、このストレスに因る精神性の疾患に悩まされている。

【0003】これに対して、従来から肉体疲労、食欲不振、栄養障害等を改善する目的で栄養補給剤、滋養強壮剤等が数多く提供されているが、これらの薬剤はストレスの改善、例えば、ストレスに基因する神経障害、食欲不振、栄養障害等に対して十分な治療および予防効果を発揮しておらず、他に有効な治療手段もないというのが現状であった。

【0004】そこで、ストレスを緩和し、ストレスに基因する精神性疾患の治療や予防に寄与する薬剤の開発が切望されていたところである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、ストレスを緩和し、ストレスに基因する種々の精神性疾患の治療および予防に有効なストレス改善剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決するべく鋭意検討を重ねた結果、ビオチンおよび特定のアミノ酸を配合した組成物がストレスを緩和し、ストレスに基因する精神性疾患に対して顕著な改善作用を奏することを見出した。

【0007】かかる知見に基づき完成した本発明は、ビオチン並びにヒスチジン、アルギニン、メチオニンおよびグルタミン酸からなる群から選ばれる1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有することを特徴とするストレス改善剤である。

【0008】ビオチンとは、ビタミンHとして知られる

補酵素の1種であり、生体内の4種のカルボキシラーゼの必須の補酵素として作用していることが知られている。また、ビオチンを有効成分として含有する疲労改善剤についての報告があるが(特開平6-305963号)、ビオチンとアミノ酸の組み合わせがストレスの緩和作用を有するというような報告はなされていない。

【0009】本発明において、ビオチンの有効投与量は、健康成人1日当たり10 $\mu$ g~10000 $\mu$ gであり、好ましくは50 $\mu$ g~1500 $\mu$ gである。

【0010】本発明のアミノ酸はビオチンとともに配合することでストレスを緩和し、精神性疾患の治療や予防に効果があるアミノ酸であって、このようなアミノ酸としては、ヒスチジン、アルギニン、メチオニン、グルタミン酸が該当する。

【0011】本発明における上記アミノ酸の配合量はビオチン1重量部に対して1~200重量部であるが、個々のアミノ酸について具体的に列記すると以下のようである。ビオチン1重量部に対して、ヒスチジンでは10~80重量部、アルギニンでは5~70重量部、メチオニンでは5~150重量部、グルタミン酸では5~70重量部を配合することが好ましい。これらのアミノ酸は組成物中に1種を配合してもよく、2種以上を組み合わせで配合してもよい。

【0012】本発明においては、前記必須成分の他、例えばビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、葉酸、カルニチン、パントテン酸およびニコチン酸などの水溶性ビタミン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンDなどの脂溶性ビタミン、カフェインなどのキサンチン誘導体、人參、地黄などの生薬、カルシウム、マグネシウムなどのミネラルを本発明の効果損なわない範囲で配合することができる。

【0013】ここで、ストレスとは種々の外部刺激が負担として働くとき、心身に生ずる機能変化をいい、その原因となる要素としては寒暑・騒音・化学物質など物理化学的なもの、飢餓・感染・過労・睡眠不足など生物学的なもの、精神緊張・不安・恐怖・興奮など社会的なものなど多様である。

【0014】本発明におけるストレス改善剤はこのようなストレスを緩和し、ストレスに基因する種々の精神性疾患、例えば、ストレスに伴う神経障害、食欲不振、栄養障害、発熱性消耗性疾患等に対して優れた治療および予防効果を発揮する。

【0015】本発明のストレス改善剤は常法により、液剤、固形剤などの各種製剤に製剤化することができる。例えば、内服液剤とした場合、ビオチンを安定に保持して、本発明のストレス緩和作用を長期に維持するためには、pHは2~6の範囲にあることが好ましい。

【0016】本発明のストレス改善剤には、必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、pH調整剤、清涼化剤、懸濁化剤、消泡剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊

剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤、香料などを配合することができる。

【0017】

【発明の実施の形態】

(実施例1)

ビオチン	75 $\mu$ g
L-塩酸ヒスチジン	85mg
ビタミンB <sub>1</sub> (チアミン硝酸塩)	5mg
ビタミンB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
ビタミンB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
ニコチン酸アミド	20mg
イノシトール	50mg
塩化カルニチン	50mg
アスパラギン酸カリウム	100mg
アスパラギン酸マグネシウム	100mg
アスパラギン酸カルシウム	200mg
タウリン	2000mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	800mg
クエン酸ナトリウム	適量 (pH2.5)
ショ糖	10000mg

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量100mLの液剤を得た。

【0020】

(実施例2)

ビオチン	200 $\mu$ g
L-塩酸ヒスチジン	105mg
ビタミンB <sub>1</sub> (チアミン硝酸塩)	10mg
ビタミンB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
ビタミンB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
ニコチン酸アミド	30mg
塩化カルニチン	100mg
パントテン酸カルシウム	100mg
人參エキス-M	600mg
鹿茸チンキ	14mg
枸杞子エキス	200mg
牛黄チンキ	1mg
ローヤルゼリー	200mg
タウリン	2000mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	800mg
塩化ナトリウム	294mg
安息香酸ナトリウム	30mg
ニコロール HCO60	200mg
PVP K90	200mg
ショ糖	10000mg
クエン酸ナトリウム	適量 (pH4.2)

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量50mLの液剤を得た。

【0021】

(実施例3)

【0018】

【実施例】以下に実施例および試験例を記載し、本発明をさらに詳細に説明する。

【0019】

ビオチン	75 $\mu$ g
L-塩酸アルギニン	200mg
L-メチオニン	115mg
ビタミンB <sub>1</sub> (チアミン硝酸塩)	10mg
ビタミンB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
ビタミンB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
ニコチン酸アミド	20mg
塩化カルニチン	50mg
タウリン	2000mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	800mg
ショ糖	10000mg
クエン酸ナトリウム	適量 (pH2.5)

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量50mLの液剤を得た。

【0022】

## (実施例4)

ビオチン	200 $\mu$ g
L-ヒスチジン	100mg
L-グルタミン酸ナトリウム	30mg
L-塩酸アルギニン	200mg
L-メチオニン	115mg
ビタミンB <sub>1</sub> (チアミン硝酸塩)	8mg
ビタミンB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
ビタミンB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
ニコチン酸アミド	20mg
塩化カルニチン	50mg
イノシトール	50mg
タウリン	2000mg
無水カフェイン	50mg
クエン酸	800mg
ショ糖	10000mg
リンゴ酸	適量 (pH2.8)

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量50mLの液剤を得た。

【0023】

## (実施例5)

ビオチン	200 $\mu$ g
L-塩酸ヒスチジン	200mg
L-塩酸アルギニン	200mg
L-メチオニン	115mg
ニンジンエキス-M	90mg (原生薬換算 600mg)
ジオウエキス-A	50mg (原生薬換算 300mg)
イカリソウエキス	100mg (原生薬換算 1000mg)
ニクジュヨウエキス	91mg (原生薬換算 300mg)
カンゾウエキス	25mg (原生薬換算 100mg)
ブクリョウエキス-A	8mg (原生薬換算 250mg)
ムイラブアマエキス-A	23mg (原生薬換算 450mg)
ハンピチンキ	2mg (原生薬換算 400mg)
ロクジョウチンキ	1.1mg (原生薬換算 300mg)
トウキリュウエキス	0.3mg (原生薬換算 300mg)
オウギリュウエキス	0.3mg (原生薬換算 300mg)

トチュウチュウシュツエキ	0.3mg (原生薬換算 300mg)
ゴミシリュエキス	0.2mg (原生薬換算 200mg)
ケイヒリュウエキス	0.2mg (原生薬換算 200mg)
トウチュウカソウ流エキス	0.33mL (原生薬換算 330mg)
VB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
VB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
タウリン	500mg
無水カフェイン	50mg
ショ糖	10000mg
安息香酸ナトリウム	30mg
クエン酸ナトリウム	50mg
ニコール HCO60	200mg
PVP K90	200mg
クエン酸	適量 (pH4.6)

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量50mLの液剤を得た。

【0024】

(実施例6)

ビオチン	200μg
Ｌ-グルタミン酸ナトリウム	80mg
Ｌ-塩酸アルギニン	200mg
Ｌ-メチオニン	115mg
ビタミンB <sub>1</sub> (チアミン硝酸塩)	10mg
ニンジンエキス-M	90mg (原生薬換算 600mg)
ジオウエキス-A	50mg (原生薬換算 300mg)
イカリソウエキス	100mg (原生薬換算1000mg)
ニクジュヨウエキス	91mg (原生薬換算 300mg)
カンゾウエキス	25mg (原生薬換算 100mg)
ブクリョウエキス-A	8mg (原生薬換算 250mg)
ムイラアアマエキス-A	23mg (原生薬換算 450mg)
ハンピチンキ	2mg (原生薬換算 400mg)
ロクジョウチンキ	1.1mg (原生薬換算 300mg)
トウキリュウエキス	0.3mg (原生薬換算 300mg)
オウギリュウエキス	0.3mg (原生薬換算 300mg)
トチュウチュウシュツエキ	0.3mg (原生薬換算 300mg)
ゴミシリュエキス	0.2mg (原生薬換算 200mg)
ケイヒリュウエキス	0.2mg (原生薬換算 200mg)
トウチュウカソウ流エキス	0.33mL (原生薬換算 330mg)
VB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5mg
VB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	5mg
タウリン	500mg
無水カフェイン	50mg
ショ糖	10000mg
安息香酸ナトリウム	30mg
クエン酸ナトリウム	50mg
ニコール HCO60	200mg
PVP K90	200mg
クエン酸	適量 (pH4.6)

上記各成分を精製水に混合溶解し、全量50mLの液剤を得た。

【0025】(試験例1) ストレス性の疲労と血中のコ

ルチコステロンやアミノ酸濃度との間には相関関係があることが知られている。すなわち、ラットやマウス等の小動物にストレスを負荷すると該動物の血中アミノ酸濃

度等が上昇するため、血中アミノ酸濃度等を測定することによりストレスの負荷の程度を評価する方法が報告されている(特願平10-117267)。

【0026】そこで、本発明者らは、以下のようにコミュニケーション・ボックスを使ってラットに心理的なストレスを与え、本発明のビオチンおよび特定のアミノ酸を含有するストレス改善剤を投与したラットと投与しないラットについて、血中のコルチコステロンおよびアミノ酸濃度の変化を測定して、本発明のストレス改善作用を評価した。

【0027】(ストレスの負荷)本発明者らは、小川らの方法に従いコミュニケーション・ボックスを用いて心理的なストレス負荷を行った(Biosci. Biotech. Biochem., 59(4)731-734, 1995)。ここに、コミュニケーション・ボックスとは、透明な壁によって25の区画に分けられたボックスで、床は電撃を加えるためのステンレス・スチールの格子からなる箱である。コミュニケーション・ボックスの各区画にラットを入れ、床から電撃を加えるが、一定の区画の床にはプラスチックの板が敷いてあり、このプラスチック板が敷いてある区画に入れられたラットには直接電撃が作用しないようにした。したがって、この区画のラットは直接電撃を受けることはないが、電撃を受けたラットのもがき、鳴き声、跳び上がり、脱糞などの情動反応にさらされ、心理的なストレスを感じるようになる。かかる状況はもともと情動のコミュニケーションを基本にして不安を設定する目的で考案されたものであり、電撃を受けたラットが情動を送る側でありsenderと呼ばれ、電撃は受けないが他のラットの情動反応にさらされるラットがresponder と呼ばれる。心理的ストレス群のラットを対照群のラットと同じ時間帯コミュニケーション・ボックス中に置くことにより、心理的ストレス状況のラットはかなりのfreezing(すくみ)の状態を起こしており、不安や恐怖に近い情動が喚起されていると考えられる。

【0028】本発明者らは、SD系ラット(雄、7週齢)を用い、0.017mMビオチン+40mM L-塩酸ヒスチジン水溶液、0.017mMビオチン+40mM L-塩酸アルギニン水溶液、0.017mMビオチン水溶液、40mM及び80mM L-塩酸ヒスチジン水溶液、40mM及び80mM L-塩酸アルギニン水溶液および水(各群6匹)をそれぞれ2mlずつ経口投与した。その後、直ちに、コミュニケーション・ボックスによる心理的ストレス負荷を行い、その直後、各群のラットの腹部下大静脈から採血し、血清コルチコステロンおよび血清アミノ酸の濃度を測定した。なお、電撃を受け情動を送る側であるsender群(N=12)に対する負荷電圧は2.5mA×5秒間、120秒間無しを繰り返し3時間連続して行った。

【0029】(コルチコステロンおよびアミノ酸濃度の測定)採血した血液中的コルチコステロンおよびアミノ酸濃度は以下の操作により測定した。まず、採血した血

液を遠心分離(1,800×g、10分間)によって、調製して血清を得た。血清コルチコステロンは、蓋付き遠沈管に血清を入れ、30ng/mlデキサメタゾン内部標準液をマイクロシリンジを用いて加え、よく混合した。10分間放置後0.25M水酸化ナトリウムを加え、よく混和した。さらに、10分間放置後ジクロロメタンを加え、遠沈管に蓋をして、ボルテックスで1分間激しく攪拌した。その後、遠心分離(1,800×g、10分間)し、遠心後バスツールピペットを用い、上層を取り除いた。ジクロロメタン層をバイアルビンに移し、遠心エバポレーターで蒸発乾固した。乾固終了後、58%メタノールを加え、残渣を溶かし、インジェクション用のサンプルとした。測定は高速液体クロマトグラフィ(検出器:日本分光(株)UV-970 Intelligent UV/VIS Detector、ポンプ:日本分光(株)PU-980 Intelligent HPLC Pump、カラム:Shim-pack CLC-ODS(6mm×150mm)、(吸光検出器のパラメーター、WAVE:248nm, RANGE:0.1~0.01, RESPONSE STD)(ポンプのパラメーター、FLOW RATE 1.0ml/min, P. MAX200kgf/cm<sup>2</sup> P. MIN0kgf/cm<sup>2</sup>)を用いて行った。血清3-メチルヒスチジンは、血清に等量の3%スルホサルチル酸を加え、よく混和した後に4℃で一晩放置した。その後、遠心分離(11,600×g、10分間、4℃)し、得られた上澄みをフィルター(TOYO cellulose acetate 0.45μm)で濾過し、濾液をインサートチューブに入れ、マイクロバイアルにスプリングとチューブをセットして穴付きキャップをしめ、アミノ酸アナライザー(HITACHI L-8500型、日立製作所(株))を用いてアミノ酸の濃度を測定した。その結果を図1に示す。また、血清アラニン、タウリン、バリンおよびリジンは、血清に等量の3%スルホサルチル酸を加え、よく混和した後に4℃で一晩放置した。その後、遠心分離(11,600×g、10分間、4℃)し、得られた上澄みをフィルター(TOYO cellulose acetate 0.45μm)で濾過し、濾液をインサートチューブに入れ、マイクロバイアルにスプリングとチューブをセットして穴付きキャップをしめ、アミノ酸アナライザー(HITACHI L-8500型、日立製作所(株))を用いてアミノ酸の濃度を測定した。その結果を図2に示す。

【0030】(結果)被験ラットに対して心理的ストレスを負荷すると血液中的コルチコステロン、3-メチルヒスチジン、タウリン、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびアラニンの各濃度は有意に変化した。0.017mMビオチン+40mM L-塩酸ヒスチジン水溶液及び0.017mMビオチン+40mM L-塩酸アルギニン水溶液を投与することにより、心理的ストレスを負荷しても血液中的コルチコステロン、3-メチルヒスチジン、タウリン、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびアラニンの各濃度に有意な変化は見られなかった。

【0031】

【発明の効果】本発明により、ストレスを緩和し、スト

レスに基因する精神性疾患の治療および予防に有効に作用するストレス改善剤を提供することが可能となった。

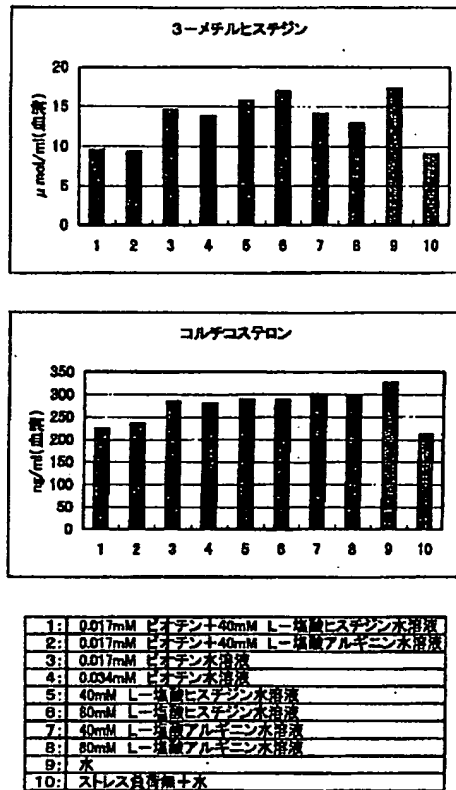
【図面の簡単な説明】

【図1】 心理的ストレスを負荷したラットに対して0.017mMビオチン+40mM L-塩酸ヒスチジン水溶液および0.017mMビオチン+40mM L-塩酸アルギニンを投与したときの血中コルチコステロンおよび3-メチルヒスチジ

ンの濃度変化を示したグラフである。

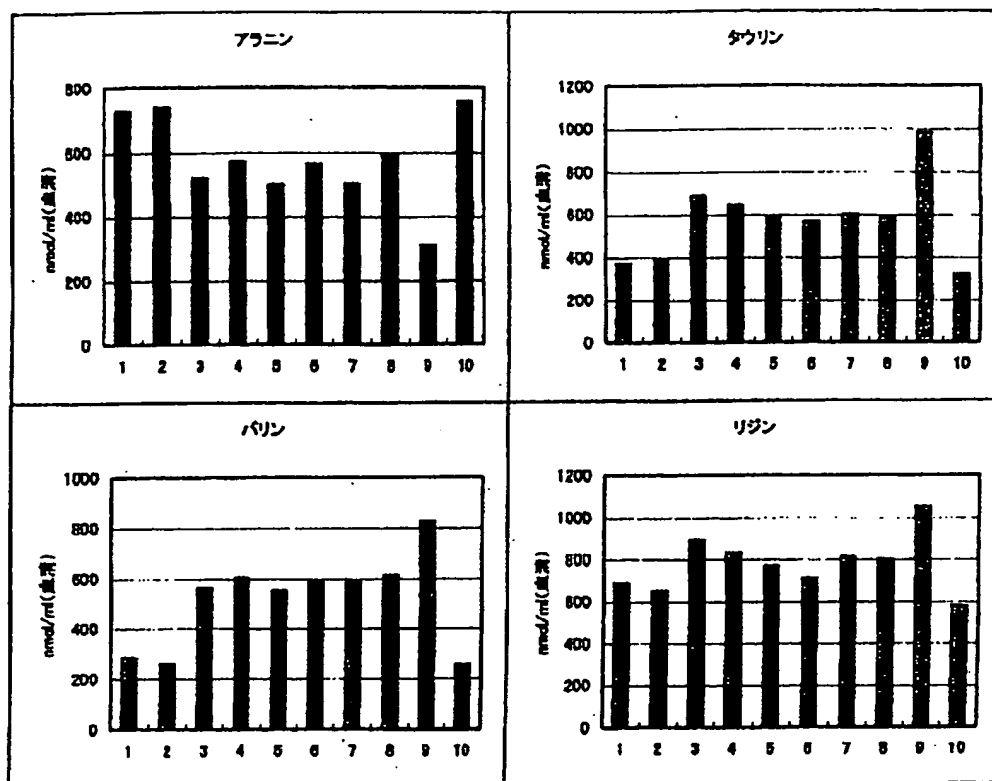
【図2】 心理的ストレスを負荷したラットに対して0.017mMビオチン+40mM L-塩酸ヒスチジン水溶液および0.017mMビオチン+40mM L-塩酸アルギニンを投与したときの血中タウリン、ロイシン、イソロイシン、バリンおよびアラニンの濃度変化を示したグラフである。

【図1】





【図2】



1:	0.017mM	ビオチン+40mM	L-塩酸ヒスチジン水溶液
2:	0.017mM	ビオチン+40mM	L-塩酸アルギニン水溶液
3:	0.017mM	ビオチン水溶液	
4:	0.034mM	ビオチン水溶液	
5:	40mM	L-塩酸ヒスチジン水溶液	
6:	80mM	L-塩酸ヒスチジン水溶液	
7:	40mM	L-塩酸アルギニン水溶液	
8:	80mM	L-塩酸アルギニン水溶液	
9:	水		
10:	ストレス負荷無+水		

フロントページの続き

(72)発明者 田口 恭子  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 小畑 清隆  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 中島 俊明  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC38 CB28 MA02  
MA17 MA52 NA03 ZA18  
4C206 AA01 AA02 FA44 MA02 MA37  
MA72 ZA18